

JP5305134**Publication number:** JP5305134**Publication date:** 1993-11-19**Inventor:** ITO HIDEAKI; WAKIZAKA YUICHI; KUBOKI YOSHINORI**Applicant:** JAPAN STEEL WORKS LTD**Classification:****- international:** **A61L27/00; A61L27/00;** (IPC1-7): A61L27/00**- european:****Application number:** JP19920135645 19920430**Priority number(s):** JP19920135645 19920430**Report a data error here****Abstract of JP5305134**

PURPOSE:To achieve a growth of a bone in a short time by arranging a molded product which is composed of calcium phosphate to be used for filling a lost part or the like of the bone in such a manner as to let pores truly spherical with a specified diameter having the surface thereof formed rugged finely disperse with a specified porosity. **CONSTITUTION:**Calcium phosphate employs a signal phase of hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ which is the same in composition as the inorganic component of a natural bone and allows the forming of a bone quickly in vivo. A powder of hydroxyapatite is mixed with material for forming truly spherical pores comprising an organic compound or carbon that allows thermal decomposition at a specified ratio and made closer properly by a pressing and then, the more forming material is burnt away by heating in an atmosphere of an inert gas to be baked in the atmospheric air. This enables the obtaining of a porous calcium phosphate material in which truly spherical pores with a uniform size of 100-300 μm having the surface thereof formed rugged finely are dispersed three dimensionally with a porosity of 50-80%.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-305134

(43) 公開日 平成5年(1993)11月19日

(51) Int.Cl.⁵

A 6 1 L 27/00

識別記号

庁内整理番号

J 7180-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数4(全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平4-135645

(22) 出願日 平成4年(1992)4月30日

(71) 出願人 000004215

株式会社日本製鋼所

東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

(72) 発明者 伊藤 秀明

北海道室蘭市茶津町4番地 株式会社日本製鋼所内

(72) 発明者 脇坂 裕一

北海道室蘭市茶津町4番地 株式会社日本製鋼所内

(72) 発明者 久保木 芳徳

北海道札幌市西区西野8条1丁目4-37

(74) 代理人 弁理士 横井 幸喜

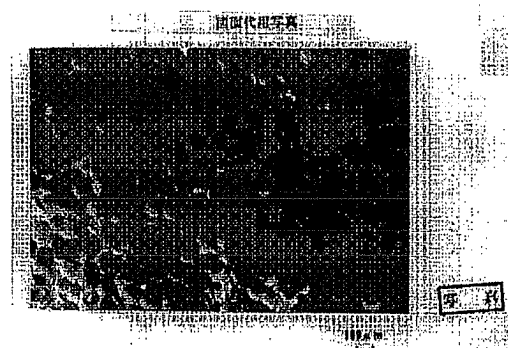
(54) 【発明の名称】 骨形成用多孔質磷酸カルシウム材

(57) 【要約】

【目的】 骨形成速度の優れた多孔質磷酸カルシウム材を提供する。

【構成】 磷酸カルシウムで構成された成形体であって、100～300 μ m径の均一な大きさを有する真球状気孔が50～80%の気孔率で三次元的に連続して形成されており、この気孔表面が微細な凹凸面で構成されている。

【効果】 軟骨が形成されることなく短期間で良好に骨が形成される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 磷酸カルシウムで構成された成形体であって、100～300 μ m径の均一な大きさを有する真球状気孔が50～80%の気孔率で三次元的に連続して形成されており、この気孔表面が微細な凹凸面で構成されていることを特徴とする骨形成用多孔質磷酸カルシウム材

【請求項2】 粒径が300～1000 μ mの磷酸カルシウム粒子で構成された顆粒体であって、前記粒子内に100～300 μ m径の均一な大きさを有する真球状気孔が50～80%の気孔率で三次元的に連続して形成されており、この気孔表面が微細な凹凸面で構成されていることを特徴とする骨形成用多孔質磷酸カルシウム材

【請求項3】 磷酸カルシウムがハイドロキシアパタイト $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ 単相からなることを特徴とする請求項1または2記載の骨形成用多孔質磷酸カルシウム材

【請求項4】 気孔内に骨形成因子を保持させたことを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の骨形成用多孔質磷酸カルシウム材

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、疾病、事故あるいは外科的な手術によって生ずる骨の欠損部や空隙部に充填して、この部分に新生骨を生成するための骨形成用多孔質磷酸カルシウム材に関するものであり、特に骨形成因子を添加して骨形成を加速する場合の支持体に好適な材料である。

【0002】

【従来の技術】外科、整形外科および口腔外科においては、疾病、事故あるいは手術によって生じた骨の欠損部および空隙に対し、自家骨を当人の身体他の部分から採取し、これを充填することで該部分の骨組織の再建を図ることが行われる。ところが、患者にとっては骨採取に伴う手術が増えることによる苦痛が大きい。この苦痛を低減する目的で、従来より代替材料が用いられているが、金属系の材料の場合、生体内における溶解により、毒性の金属イオンが溶出することがある。またセラミックス系材料の場合でも、アルミナやジルコニアなどは生体内で安定に存在するものの、骨組織そのものとの結合は機械的な接合に頼らざるを得ない。これに対し、セラミックス系材料の中でも、リン酸カルシウム系のリン酸三カルシウム $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ やハイドロキシアパタイト、リン酸四カルシウム $[\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_3]$ は、生体内で骨組織と化学的に結合するため、人工骨や人工歯などへの応用が進められている。とくにハイドロキシアパタイトは、チタンなどの金属材料表面に溶射などの手法で被覆する材料として使用され、このハイドロキシアパタイト皮膜が形成された金属材料は、人工歯根やヒップジョイントに用いられている。また、骨欠損部

の充填材として、牛の骨や魚の骨を原料として、これを焼成した天然のハイドロキシアパタイトや合成ハイドロキシアパタイトの焼結体が用いられている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、上記した材料では生体内での骨形成が速やかに行われず、治癒までに長期間を必要とする問題がある。これを改善するために、多孔質の構造にして生体内での体液の循環、各種の細胞の内部への侵入を図って骨形成を促進しようとする焼結体が提案されているが、骨形成速度は十分とは言えない。また、骨形成を速やかにする他の方法として、FGF (fibroblast growth factor)、BMP (bone morphogenetic protein)などの骨形成因子を、骨の脱灰残渣、グラスファイバーを支持体として埋植した例があるが、骨形成は促進されるものの、その初期において軟骨の形成が見られるという問題点がある。本発明者らは、鋭意研究を行った結果、特定構造のカルシウム材を用いることにより、骨形成速度が改善されるとともに、骨形成因子の支持体として用いた場合にも、軟骨の形成が認められず、非常に短期間で良好に骨が育成されることを見だし本発明をするに至ったものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため、本願発明は、磷酸カルシウムで構成された成形体であって、100～300 μ m径の均一な大きさを有する真球状気孔が50～80%の気孔率で三次元的に連続して形成されており、この気孔表面が微細な凹凸面で構成されていることを特徴とする。第2の発明は、粒径が300～1000 μ mの磷酸カルシウム粒子で構成された顆粒体であって、前記粒子内に100～300 μ m径の均一な大きさを有する真球状気孔が50～80%の気孔率で三次元的に連続して形成されており、この気孔表面が微細な凹凸面で構成されていることを特徴とする。

【0005】上記した磷酸カルシウムとしてはハイドロキシアパタイト $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ 単相が好適であり、乾式法、湿式法などの方法で合成される。ハイドロキシアパタイトは天然の骨の無機質成分と同じ組成を有し、生体内での骨形成が速い。しかし、CaとPの比が $\text{Ca}/\text{P}=1.67$ からずれた非化学量論比組成のハイドロキシアパタイトを熱処理した場合や1300℃以上の高温で熱処理を行った場合には、分解によりリン酸三カルシウムやリン酸四カルシウムが現れる。生体内に埋植した際、これらの分解生成物は容易に溶解するため、支持体周囲の体液pHが上昇し、骨形成が遅れる。したがって、ハイドロキシアパタイトは焼結後においても分解生成物のない単相のものがよい。また、上記した磷酸カルシウム材には骨形成因子を保持させることができる。

【0006】本発明の磷酸カルシウム材の製造方法は特に限定されないが、例えば、湿式法により合成したハイ

ドロキシアパタイト粉末を、熱分解が可能な有機物あるいはカーボンからなる真球状の気孔形成材と所定の割合で混合し、金型によるプレス成形および等方静水圧プレスによる緻密化を行った後、窒素などの不活性ガス雰囲気下あるいは大気中で加熱して気孔形成材を燃焼除去し、さらに大気中で焼結することにより作成できる。顆粒状粉末の場合は、等方静水圧プレス後、あるいは焼結後に粉碎し、フルイ分けすることで所定の粒径の多孔質顆粒体を得ることができる。このときの用いるハイドロ

【0007】

【作用】本願発明によれば、気孔の貫通性がよく、体内に埋植した場合でも血流が妨げられない構造を有しており、血液中の酸素が良好に供給されて軟骨を経ないで骨が良好に形成され、さらに、骨形成後もその内部に血流を保つ連続空孔が残存する。また、本願発明のカルシウム材をBMPなどの骨形成因子とともに生体内に埋植す

【0008】以下に詳細な作用とともに、具体的な構成限定理由を述べる。本願発明のカルシウム材は多孔体からなるが、これは生体中に存在する骨芽細胞を支持体内部に効果的に導入し、かつ支持体内部への血流を維持することにより、骨形成を速やかにするためのものである。したがって、約10μmの骨芽細胞を安定に保持し、効率的に骨形成を行わせるためには、気孔径としては100~300μmであることが必要である。気孔径が100μm未満の場合には骨形成細胞が気孔内に侵入するすることができず、また、300μmを越えると、体液の循環に伴い、細胞が容易に流出してしまうので、上記範囲に限定した。

【0009】またカルシウム材内部まで細胞が侵入し、十分な血流を維持するためには気孔がすべて連続していなければならず、異方性のない三次元的な気孔の連続性を持たせるためには、真球状の気孔形状が最適である。さらに、多孔体全体に均一に細胞を侵入させるためには、気孔径ができるかぎり均一であることが望ましい。この気孔率が50%未満の場合には、形成される気孔の連続性が低下し、独立した閉じた気孔が生成されてしまうため、細胞の侵入や血の循環が行えなくなってしまう。また、均一径の球の最密充填の場合に、球の占める体積は74%であり、磷酸カルシウムの微細な気孔を考慮するば、80%を越えると気孔形成材間に磷酸カルシウム粉末が十分な量まで充填されない状態となり、等方

静水圧プレスによっても緻密化が達成されないの得上記範囲とする。

【0010】気孔内部の磷酸カルシウムの表面は、滑らかな状態ではなく、微細な凹凸があることにより細胞の付着がスムーズに行われ、骨形成を速める要因となる。また、磷酸カルシウムとしてハイドロキシアパタイト単相を使用しても、その表面が生体内で溶出しやすく、生体内で局所的なpH上昇を生じ骨芽細胞の侵入が遅くなる傾向があるので、磷酸カルシウム材を生体内に充填する前に、中性の磷酸塩緩衝溶液に浸すなどして洗浄することにより、溶出し易い成分を予め取り去ってしまうことが望ましく、これによって生体内に充填した後の骨形成を速めることができる。また、磷酸カルシウム材を300~1000μmの顆粒状態で使用すると、骨芽細胞の侵入が、充填したハイドロキシアパタイト全体に渡って速やかに完了して全体の骨形成が行われる。気孔径として100μm以上を確保するために顆粒径は300μm以上が必要であり、また、1000μmを越えるとバルクと同様の挙動が生じ、顆粒体としての特性が失われるので、上記範囲とする。

【0011】

【実施例】

（実施例1）リン酸水素カルシウム二水和物 $[\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ をアルカリ水溶液中で加水分解してカルシウムとリンの比(Ca/P)が、1.67のハイドロキシアパタイト粉末（磷酸カルシウム粉末）を得た。この粉末は、粒径が1~120μmの範囲にあり平均粒径が15μmのフレーク状の結晶であった。この粉末を大気中で800℃で3時間焼を行った後、100~200μm径のアクリル系真球状樹脂と重量比で5:4の割合に混合した。

【0012】この混合粉末を金型プレスにより、200kg/cm²の圧力で、20mm径×4mm厚に成形後、3000kg/cm²の圧力でラバープレスした。これを窒素雰囲気中で600℃まで加熱して、アクリル系樹脂を分解、蒸発させた後、大気中で1200℃、1時間の焼結を行った。この様にして作成した多孔質ハイドロキシアパタイトの気孔率は約70%であり、気孔内表面は、図1のSEM観察像に示すようにフレーク状のハイドロキシアパタイトが球状の樹脂に密着した時の微細な凹凸（約1μm粗さ）をとどめていた。この多孔体を5×5×3mmに成形し、多孔体のみの場合、骨髄細胞を添加した場合、骨形成タンパク質を添加した場合について、各試験片をねずみの背中の皮下に埋植し、以降の経過を観察した。

【0013】その結果、ハイドロキシアパタイトのみの場合には、3週間後では多孔体表層のみに細胞が侵入しているが、時間の経過とともに内部へ侵入し、9週間後には完全に内部まで侵入した。また、9週間後では部分的な骨形成が認められた。また、骨髄細胞を添加して

5

も、骨形成はハイドロキシアパタイトのみの場合と同様であった。これに対し、骨形成タンパク質を添加した場合には、細胞の侵入が速く、6週間後には内部まで侵入した。また、骨形成も速く、6周ですでに部分的に骨形成が生じ、9周では全体的に骨化が進行していた。

【0014】（実施例2）実施例1で作成した多孔質ハイドロキシアパタイト材を5×5×3mmに成形後、pH=7、4の磷酸緩衝液で2～3日洗浄後、骨形成タンパク質を添加し、実施例1と同様にねずみの皮下に埋植した。その結果、実施例1の同等品よりも細胞の侵入が速く、3週間後には試験片外周部がほとんど石灰化した。

【0015】（実施例3）実施例1の製造工程におけるラバープレス後に得られる成形体を同様にして製造し、これを粉碎して、300～500μmの粒径の顆粒体をフルイ分けにより回収した。この顆粒を再び実施例1と同様の後工程で樹脂を蒸発させ、さらに焼結することにより顆粒状の多孔質ハイドロキシアパタイトを得た。得られた顆粒体に骨形成タンパク質を添加し、ねずみの背中の皮下に埋植した。その結果、1週間後にはすべての気孔内に細胞が侵入し、2週間後に骨化が生じていた。また、顆粒状多孔体の吸収が生じており、完全な骨への転化が非常に速やかに行われることを示唆している。

【0016】（比較例1）牛の骨を焼成した、天然骨由来のハイドロキシアパタイトブロックを5×5×3mmに形成して、ブロックのみの場合、これに骨髓細胞を添

6

加した場合、骨形成タンパク質を添加した場合について、各試験片をねずみの背中の皮下に埋植し、以降の経過を観察した。その結果、ブロックのみの場合は実施例1と同等品と比較して、3週間後にすでに細胞が内部まで侵入しており、細胞の侵入が非常に速い。しかし、骨形成は速く、9週間後においても骨形成は生じていなかった。また、骨髓細胞の添加による影響は見られなかった。さらに骨形成タンパク質を添加した場合には、細胞の侵入はブロックのみの場合よりも速く、9週間後には部分的に骨化したところがあったが、実施例1に比べて骨形成速度で大きく劣っていた。

【0017】

【発明の効果】以上説明したように、本願発明の骨形成用多孔質磷酸カルシウム材によれば、磷酸カルシウムで構成された成形体であって、100～300μm径の均一な大きさを有する真球状気孔が50～80%の気孔率で三次元的に連続して形成されており、この気孔表面が微細な凹凸面で構成されているので、短期間で骨が育成される効果がある。また磷酸カルシウムとして、ハイドロキシアパタイト単相を使用すれば、骨の育成速度はさらに向上する。さらに、磷酸カルシウム材の気孔に骨形成因子を保持させることにより骨育成速度をより一層向上させることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、この発明の実施例における気孔表面のセラミック組織写真である。

【図1】

